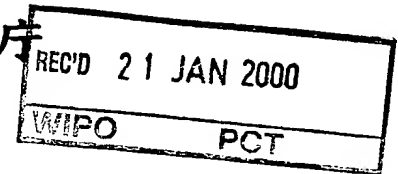


26.11.99

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月21日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第266433号

出願人

Applicant(s):

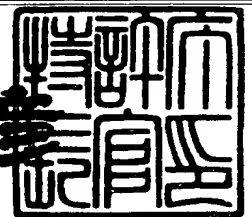
▲高▼田 ▲寛▼治

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 1月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3091641

【書類名】 特許願

【整理番号】 KT-990921

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

 【氏名】 高田 寛治

【特許出願人】

 【識別番号】 592176169

 【住所又は居所】 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町 6 1 8 の 2

 【氏名又は名称】 高田 寛治

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 067900

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 三層構造を有する不均一なマイクロカプセル製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水不溶性のポリマーでできたミクロン単位の茶碗状の容器から成る基底層、薬物・香料・細胞・抗原などの目的物質を収容するための保持層、および表層の三層構造を有することを特徴とする不均一なマイクロカプセル製剤。

【請求項 2】

エチルセルロースなどの水不溶性のポリマーを用いて作成したフィルムにミクロン単位の窪みを作り、次に薬物・香料・細胞・抗原などの目的物質を入れ、その上から接着剤を塗布した種々のポリマーフィルムを接着して蓋をし、マイクロ切断することにより調製する不均一なマイクロカプセル。

【請求項 3】

前記保持層は、各種の製剤用ポリマーまたはワックス類のフィルムもしくは壁である請求項 1 の製剤。

【請求項 4】

前記表層は、各種の製剤用ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ乳酸、ポリ乳酸ポリグリコール酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー-S(Eudragit S)などからなるフィルムである請求項 1 の製剤。

【請求項 5】

前記保持層には、目的物質として、顆粒球増殖因子(G-CSF)・エリスロポエチン・各種インターロイキン類・成長ホルモン・カルシトニン・インスリンなどの遺伝子組み換え蛋白・ペプチド、薬物、香料、ボツリヌストキシンなどの抗原、

脾臓ランゲルハンス島などの生細胞を充填する請求項 1 の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

目的物質の封入収率をほぼ 100%達成可能な三層構造から成る不均一なマイ

クロカプセル製剤。

【 0 0 0 2 】

【本発明の背景および課題】

W/O/Wエマルジョンの液中乾燥法を初めとする従来からのマイクロカプセル製造法により調製されるマイクロカプセルは、すべて、均一な球形のマイクロカプセルである。しかし、高田の発明した経口粘膜付着性製剤（高田、特願 平 1 0 3 5 3 9 6 6 号）のような三層構造を有する不均一なマイクロカプセルを量産するには、従来の調製方法は適していない。また、脾臓ランゲルハンス島のような生細胞、あるいは経口ワクチンとしての弱毒菌を経口粘膜付着性マイクロカプセル製剤に封入する場合には、従来の方法では非効率的である。さらに、近年においては極めて微量で高い活性を有する各種のペプチド・蛋白質性薬物が遺伝子組み換え技術により作られてきている。このような高価格な薬物の医薬品製剤化を行う際には、マイクロカプセル内への高い封入率での生産が必須である。しかし、

従来のマイクロカプセル製造法だと、マイクロカプセルに封入する目的物質の封入率は低く、また得られるマイクロカプセルの粒子サイズの変動が大きいためにサイジングにより収率はさらに低下する。

【従来の技術】

【 0 0 0 3 】

W/O/Wエマルジョンの液中乾燥法を初めとして、今日まで数多くのマイクロカプセルの製造法が発明されてきている。これらの技術によって製造できるのは均一な球状のマイクロカプセルに限定されている。

【 0 0 0 4 】

【発明が解決しようとする課題】

高田は先に三層構造からなる経口粘膜付着性製剤を発明している。これは、主として、フィルム剤および不均一マイクロカプセル剤を想定している。しかし、先の特許にて主張している不均一マイクロカプセル剤を調製する場合、従来のマイクロカプセルの製造法を用いても、封入できる薬物の封入率はきわめて低い。本発明の課題は、封入率をほぼ 1 0 0 % 達成できる不均一マイクロカプセル剤の

概念と製法を提供することである。

【0005】

本発明により、基底層、目的物質を包含するための保持層、および表層の三層構造を有することを特徴とする不均一なマイクロカプセル製剤とすることにより上記課題が解決される。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、上記課題は、以下により解決できる。すなわち、先ず茶碗状の基底層を作り、次に薬物・香料・細胞・ワクチンなどの目的物質を入れ、最後に上層膜を用いて蓋をし、マイクロ切断することにより得られる不均一なマイクロカプセル製剤とすることにより解決される。

【0007】

【発明を実現するための手段】

【基本構成】

本特許にて主張する不均一マイクロカプセル剤は基本的には3層構造を持つ。基底層は、薬物や消化酵素の透過を阻止するための水不溶性ポリマーでできた茶碗状のマイクロ容器である。マイクロ容器は、薬物・香料・生細胞・ワクチンなどの目的物質を封入するためのスペースを確保するものである。表層はマイクロ容器内に入れた目的物質が漏出するのを防止するためのpH依存的な腸溶性ポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55)、メタアクリル酸コポリマー-L (Eudragit L)、メタアクリル酸コポリマー-LD (Eudragit LD)、メタアクリル酸コポリマー-S(Eudragit S)などからなるフィルムや水不溶性ポリマーなどのフィルムである。

【0008】

基底層はエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E (Eudragit E)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS (Eudragit RS)、酢酸セルロース、キチン、キトサンなどの水不溶性製剤用ポリマーを用いて調製した深さ10-100ミクロン、口径20-800ミクロンのマイクロ容器とする。フィルムから調製する場合には、ポリマーをエタノールなどの有機溶媒に溶解

してテフロン製枠にキャストし、溶媒を蒸発留去することにより先ずフィルムを調製する。例えば、エチルセルロース 550mg, クエン酸トリエチル 150 μ l を塩化メチレン：メタノール（4：1）の混液 5ml にて溶解し、テフロン板上にキャストして調製する。できたフィルムを、華道用の剣山などのような規則的に無数に並んだミクロン単位の突起物の上に載せ、高温で加熱下、数時間放置、その後、冷却することにより口径 20-800 ミクロン、深さ 10-100 ミクロンのマイクロ容器を作成する。

【0009】

マイクロ容器内に薬物・香料・生細胞・抗原などの目的物質を入れるには、固相法と液相法の二通りの方法が可能となる。固相法では、薬物、および賦形剤・粘着剤として、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂、マクロゴール、アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合樹脂、アラビヤゴム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリイソブレン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸、アルファー化デンプン、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース、シクロデキストリンなどのポリマーやゴムを混和し、その一定量をマイクロ容器内に固体状態で入れる。液相法としては、薬物・生細胞もしくは抗原および上述の賦形剤・粘着剤に水を加え、いったん溶液として、マイクロインジェクターを用いて分注することによりマイクロ容器内に液体状態で入れる。

【0010】

表層は付着部位を指定するために、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55)、メタアクリル酸コポリマー-L (Eudragit L)、メタアクリル酸コポリマー-LD (Eudragit LD)、メタアクリル酸コポリマー-S (Eudragit S)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E (Eudragit E)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどのポリマーにて調製した厚さ約 30-50 ミクロンのフィルムを用いる。例えば、HP-55（信越化学社製）の 225mg, クエン酸ト

リエチルの25 μ lに塩化メチレン：メタノール＝4：1混液の5 mlを加えて溶解し、テフロン板上にキャストして作成したフィルムである。また、一例として、Eudragit S100もしくはEudragit L100の225mgにクエン酸トリエチル150 μ lを加え、塩化メチレン：メタノール＝1：1混液の5 mlを加えて溶解し、テフロン板上にキャストして作成したフィルムなども使用可能である。

【0011】

表層に付着部位を指定せず、単に放出速度を制御するためだけであれば、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS(Eudragit RS)、酢酸ビニル樹脂などの水不溶性ポリマーで作成したフィルムが使用可能である。

【0012】

表層とマイクロ容器との接着には、Carbopol、HIVISWAKO、ポリ-N-ビニルアセトアミド(PNVA)、ポリビニルアルコール、アクリル酸・アクリル酸オクチルコポリマー、アクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂、アラビアゴム、アルファー化デンプン、カルメロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマーなどの粘着剤を表層フィルムに塗り、薬物・抗原・生細胞などを入れたマイクロ容器に接着することにより行う。

【0013】

表層とマイクロ容器との接着には、目的物質が温度に耐性を有する場合には、薬物・抗原・生細胞などを入れたマイクロ容器に表層フィルムを乗せ、加温下で圧着することにより行う。

【0014】

切り離して個々のマイクロカプセルとするために、顕微鏡下、機械的もしくはレーザーを用いて個別に切断することにより、不均一マイクロカプセル剤を調製する。

【応用】

【0015】

マイクロ容器内にG-CSFなどの遺伝子組換え薬物、クエン酸、ポリオキシエチレン硬化ひまし油誘導体、カプリン酸、ウルソデオキシコール酸などの吸収促

進剤を配合することにより、蛋白・ペプチド薬物の経口投与後のバイオアベイラビリティを高めることができる。

【0016】

マイクロ容器内に脾臓ランゲルハンス島などの生細胞入れることにより、ほぼ100%の高い封入率で人工臓器を作ることができる。

【0017】

マイクロ容器内にボツリヌス毒素などの抗原を入れることにより、高い封入率で経口ワクチンを作ることができる。

【0018】

本発明の限定を意図しない以下の実施例によりさらに詳しく説明される。

【0019】

実施例 1

エチルセルロース (EC) 550 mg、クエン酸トリエチル 50 μ l に塩化メチレンとメタノール [4 : 1] の混液の 5 ml を加えて溶かす。10 X 10 cm のテフロン板に流し込み、溶媒を蒸発させて、EC フィルムを作成する。先を鞣した華道用の剣山の上に EC フィルムを乗せ、高温そう内にて 1 時間放置する。剣山から EC フィルムをおろした後、室温に冷却して、マイクロ容器の形状を有する EC フィルムを作成する。薬物として G-CSF の 100 μ l、および HCO-60 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体) の 50 mg とクエン酸の 200 mg を水 1 ml に溶解して薬液を調製する。薬液を凍結乾燥し、粉末状態で、マイクロ容器の形状を有する EC フィルムの上に乗せ、ステンレス製ヘラにてマイクロ容器内に均等に入れる。EC 板上に残った粉末をブラシにて掃き取る。腸溶性ポリマーである HP-55 製の表層フィルムを作成するには、HP-55 の 300 mg、クエン酸トリエチル 50 μ l に塩化メチレンとメタノール [4 : 1] の混液の 10 ml を加えて溶かす。15 X 15 cm のテフロン板に流し込み、溶媒を蒸発させて、HP-55 フィルムを作成する。接着用の糊としては、HIVISWAKO 103 の 0.8 g に蒸留水 2 ml、ポリエチレングリコール 400 の 250 μ l を加えて乳鉢内にて乳棒で攪拌して作成する。HP-55 フィルムにこの接着用の糊をぬり、マイクロ容器の中に薬物を入れた EC フィルムに貼りつける。顕微鏡下、マイクロ容器の周りを約 50

0 ミクロン四方もしくは直径約 5 0 0 ミクロンの円状に切断し、三層構造を有する不均一マイクロカプセル剤を得る。

【0 0 2 0】

実施例 2

常法（大山孝雄ら、移植 vol. 34, No. 4, pp.174-185, 1999）によりラット脾臓ランゲルハンス島を得る。脾臓ランゲルハンス島を分散させた 1 %カルボキシメチルセルロース液をマイクロインジェクター内に充填する。実施例 1 と同様に作成した EC フィルム上のマイクロ容器内に顕微鏡下で脾臓ランゲルハンス島をマイクロインジェクターで注入する。実施例 1 で作成したのと同様にして、HP-55フィルムを作成する。HIVISWAKO糊をHP-55フィルムに塗布し、マイクロ容器の中に生細胞を入れたECフィルムに貼りつける。顕微鏡下、マイクロ容器の周りを約 5 0 0 ミクロン四方もしくは直径約 5 0 0 ミクロンの円状に切断し、三層構造を有する不均一マイクロカプセル剤を得る。

【0 0 2 1】

【発明の効果】

目的物質をほぼ 1 0 0 %の効率で封入できる三層構造を有する不均一マイクロカプセル剤を考案し、その量産法を確立した。

【0 0 2 2】

封入する目的物質としては、薬物以外に香料、生細胞、抗原などにも適用できる。

【0 0 2 3】

表層に、溶解pHを異にする腸溶性ポリマーフィルムを選択することにより、消化管内の付着部位に標的性を持たせることができる。

【0 0 2 4】

【主たる用途】

三層構造を有する不均一なマイクロカプセル製剤とすることにより、遺伝子組換え蛋白質・ペプチド薬物の経口投与後の腸管粘膜付着によるバイオアベイラビリティの改善ができる。また、本発明により、経口ワクチン、人工臓器、徐放性点眼薬などを開発することができる。

【 0 0 2 5 】

【発明の効果】

三層構造から成る不均一マイクロカプセルを考案するとともにその量産法を開発した。本法では、先ずマイクロカプセル容器を作成し、その中へ目的物質を封入するので、ほぼ 1 0 0 % の効率で封入することができる。さらに、種々の性質を有するポリマーフィルムで後から表層を覆うので、マイクロカプセルに徐放性以外の機能、すなわち標的部位指向性を持たせることも可能になる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マイクロカプセルに徐放性以外に標的性の機能を付与するとともに、封入すべき目的物質のほぼ 1 0 0 % の封入効率を達成するために、三層構造から成る不均一マイクロカプセル剤を考案するとともにその大量生産を可能とする製造法を提供する。

【解決手段】 三層構造を有する不均一なマイクロカプセル製剤で、基底層は不溶性ポリマーでできたミクロン単位の茶碗状の容器から成り、目的物質である薬物・香料・細胞・抗原などをこの容器内に収容し、その上から接着剤を塗布したポリマーフィルムなどの表層で覆うことにより全体として調製する。個々の不均一マイクロカプセルとするために、その後、四角形もしくは円形に機械的もしくはレーザーにより切断することによりマイクロカプセル製剤とする。

【選択図】 なし

特平 11-266433

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第266433号
受付番号	59900913975
書類名	特許願
担当官	小野田 猛 7393
作成日	平成11年 9月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 9月21日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	592176169
【住所又は居所】	京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町61 8-2
【氏名又は名称】	▲高▼田 ▲寛▼治

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592176169]

1. 変更年月日 1992年 8月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618-2

氏 名 ▲高▼田 ▲寛▼治

THIS PAGE BLANK (USPTO)